

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

28. 6. 2004

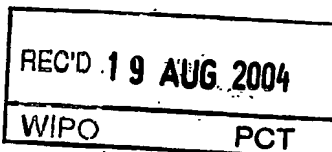
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2003年 6月27日

出願番号
Application Number: 特願2003-184866
[ST. 10/C]: [JP2003-184866]

出願人
Applicant(s): 湧永製薬株式会社

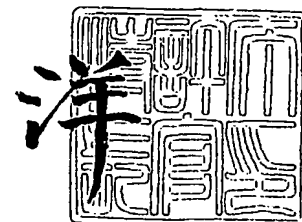


PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 8月 5日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小川



【書類名】 特許願

【整理番号】 PA-JP-449

【あて先】 特許庁長官殿

【発明者】

【住所又は居所】 広島県高田郡甲田町下甲立 1 6 2 4 湧永製薬株式会社
内

【氏名】 本畝 聡子

【発明者】

【住所又は居所】 広島県高田郡甲田町下甲立 1 6 2 4 湧永製薬株式会社
内

【氏名】 池田 陽一

【特許出願人】

【識別番号】 000250100

【氏名又は名称】 湧永製薬株式会社

【代表者】 草井 由博

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 004385


【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要



【書類名】 明細書

【発明の名称】 硬カプセル剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 有効成分と無機塩化物とを含む溶液を充填してなる硬カプセル剤であって、カプセル皮膜がセルロース誘導体を含む素材であり、充填液の水分含量 (w) が $10 < w \leq 80\%$ で且つ水分活性値 (a) が $0.50 \leq a \leq 0.90$ である硬カプセル剤。

【請求項 2】 セルロース誘導体がヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース及びヒドロキシエチルセルロースからなる群から選ばれる 1 種又は 2 種以上のものである請求項 1 記載の硬カプセル剤。

【請求項 3】 無機塩化物が塩化ナトリウム、塩化マグネシウム、塩化カルシウムからなる群から選ばれる 1 種又は 2 種以上のものである請求項 1 又は 2 記載の硬カプセル剤。

【請求項 4】 有効成分が生薬水性エキス、動植物水性エキス及び発酵物水性エキスからなる群から選ばれる請求項 1 ～ 3 記載の硬カプセル剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬品、医薬部外品、化粧品、食品等に使用される硬カプセル剤に関し、更に詳細には、高含水成分が充填された安定な硬カプセル剤に関する。


【0002】

【従来の技術】

従来、カプセル剤は医療・食品分野において服用時のコンプライアンスを上げるための剤形として使用されており、特に硬カプセル剤は、製造が簡便であり、主に粉末、細粒、顆粒といった固形物や油性物質を充填するための剤形として幅広く用いられている。

【0003】

硬カプセル剤は、皮膜材料として主にゼラチンが用いられることから、水に対



する溶解性が高く、水分含量が高い有効成分をそのまま硬カプセル剤に充填すると、充填液によって皮膜のゼラチンが溶解或いは湿潤し、カプセル形状の変形や、充填液の流出が起こるため、製品として流通に耐え難い。従って、水溶液を含む内容物を充填する場合には、水分の影響を取り除くため、賦形剤を添加したり、濃縮や乾燥等の処理を行い固形化した後、充填を行ってきた。また、液性を確保したままでカプセル充填を行う場合には、油状物質に懸濁或いは乳化して充填したり、グリセロールを加えて加熱して水分を蒸発させ、10%以下の水分含量にし、セルロース誘導体カプセルに充填する方法（例えば、特許文献1参照）が利用されている。

【0004】

しかしながら、生薬エキス等の動植物抽出物は、加熱にて固形化処理を行った場合、生薬エキス特有の味、臭い、性質、成分が変化する恐れがある。更に、賦形剤を加えて固形化したり、油性基剤へ懸濁又は乳化したり、最終製品として20%～80%の含量にもなるグリセロールを加え、加熱して水分含量を10%以下にして硬カプセル剤とする場合には、結果として有効成分の充填量が制限され、製造コストが上昇する等の欠点がある。

【0005】

一方、液状成分を充填するカプセル剤としてソフトカプセル剤が知られているが、この場合においても、生薬エキス等の高含水成分を充填するためには、水分を含有した植物エキス等を脂肪酸グリセライドで乳化させてソフトカプセル化すること（例えば、特許文献2参照）やゼラチン皮膜に耐水性を持たせるためにゼラチンシートと多糖類シートの積層膜ソフトカプセルにすること（例えば、特許文献3参照）等が必要であり、製造工程、製造条件が煩雑となり、製造コストの上昇が懸念される。

【0006】

従って、生薬水性エキスや動植物水性エキス等について、有効成分が揮発したり分解したりせず、服用感（味、臭い等）も害することなくカプセル化でき、且つ簡便な製造工程で安価にカプセル化できる技術が望まれていた。

【0007】

【特許文献 1】

米国特許第 6 2 3 8 6 9 6 号明細書 (特許請求の範囲)

【特許文献 2】

特開昭 5 2 - 3 5 1 7 8 号公報 (特許請求の範囲)

【特許文献 3】

特開昭 6 3 - 1 6 4 8 5 8 号公報 (特許請求の範囲)

【0008】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、生薬水性エキスや動植物水性エキス等の水分含量が高い有効成分含有溶液を、品質を害することなく長期間安定に保持できる硬カプセル剤を提供することを目的とする。

【0009】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、斯かる事情に鑑み、カプセル皮膜の材質とカプセル充填液の水分との関係について鋭意研究を重ねた結果、特定のカプセル皮膜を用い、充填液の水分含量と水分活性値を調整すれば、水分含量が高い充填液であっても、硬カプセル剤として調製可能であることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0010】

すなわち本発明は、有効成分と無機塩化物とを含む溶液を充填してなる硬カプセル剤であって、カプセル皮膜がセルロース誘導体を含む素材であり、充填液の水分含量 (w) が $10 < w \leq 80\%$ で且つ水分活性値 (a) が $0.50 \leq a \leq 0.90$ である硬カプセル剤を提供するものである。


【0011】

【発明の実施の形態】

本発明硬カプセル剤における充填液は、有効成分と無機塩化物とを含む溶液であって、水分含量 (w) が $10 < w \leq 80\%$ で、水分活性値 (a) が $0.50 \leq a \leq 0.90$ のものである。

【0012】

ここで、水分活性値 (water activity : a) とは、水含有す



る媒体において、同一温度での媒体の水蒸気圧 P と純水の蒸気圧 P_0 との比 (P/P_0) であり、媒体中の水の活動度を示すパラメーターを意味する。

【0013】


充填液は、有効成分の水溶液と無機塩化物の他、有効成分の一部が水に難溶性である場合には、懸濁液や O/W 型の乳化液であってもよい。尚、有効成分は特に限定されるものではなく、薬物、天然物、食品、生薬エキス、植物エキス、発酵物等の任意の化合物又は組成物である。

【0014】

有効成分の具体例としては、生薬、動植物、発酵物等を水又は含水アルコール等で抽出した水性エキス、例えば薬用ニンジン、ニンニク、エゾウコギ、トウキ、ジオウ、チンピ、トシシ、ゴミシ、バクモンドウ等の生薬水性エキス剤、葛根湯、麦門冬湯、小青龍湯、黄連解毒湯、四物湯、芍薬甘草湯等の漢方水性エキス剤、ブルーベリー、緑茶、ハーブ類、キノコ類、マムシ等の動植物の水性エキス、穀物、植物、海産物を麹菌、紅麹菌、乳酸菌、酢酸菌、納豆菌、酵母等で発酵させた発酵物の水性エキス；ビタミン B1 類、ビタミン B2 類、ナイアシン、ビタミン B6 類、ビタミン B12 類、ビタミン C 類、パントテン酸、ビオチン、葉酸類、パントテニールアルコール等の水溶性ビタミン類；臭化水素酸デキストロメトルフアン、アセトアミノフェン、マレイン酸クロルフェニラミン、グアヤコールスルホン酸カリウム、カフェイン、リン酸ジヒドロコデイン、塩酸メチルエフェドリン、水溶性アズレン等の水溶液、アルジオキサ、水酸化マグネシウム、スクラルファート、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ヒドロタルサイト等の懸濁水溶液等が挙げられ、特に水溶液として安定に存在し、液体のまま製剤化可能な生薬水性エキス、動植物水性エキス又は発酵物水性エキスが好ましい。

【0015】

無機塩化物の具体例としては、溶液中で塩化物イオンを溶出させる無機化合物であり、塩化カリウム、塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、塩化アンモニウム、塩化バリウム等が挙げられ、これらのいずれか1種又は2種以上使用することができるが、好ましくは、塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウムである。無機塩化物の添加量は、充填液に対して、0.01～



45重量%である。

【0016】

上記充填液には、必要に応じて他の成分、例えば食品、医薬品に一般的に用いることができる甘味剤、酸味剤、安定化剤、増粘剤、pH調整剤、防腐剤、着色剤、着香剤等を用いることができる。

【0017】

ここで、甘味剤としては、ショ糖、乳糖、果糖、ブドウ糖等の糖類もしくはソルビトール、エリスリトール、マンニトール、キシリトール、トレハロース等の糖アルコール若しくはグリチルリチン、アスパルテム、ステビア等が挙げられ、これらのいずれか1種又は2種類以上を組み合わせ使用することができる。

。

【0018】

酸味剤としては、医薬品、食品に一般に使用されているものが使用できる。例えば、クエン酸、リンゴ酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、乳酸等が挙げられ、これらのいずれか1種又は2種類以上を組み合わせ使用することができる。

【0019】

安定化剤としては、アスコルビン酸、エリソルビン酸、ピロ亜硫酸ナトリウム等の抗酸化剤、ピロリン酸ナトリウム、ポリリン酸ナトリウム、メタリン酸ナトリウム等の分散剤、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール等の界面活性剤類、シクロデキストリン、グルコシルシクロデキストリン、マルトシルシクロデキストリン、ヒドロキシプロピルシクロデキストリン等のシクロデキストリン類が挙げられ、これらのいずれか1種又は2種類以上を組み合わせ使用することができる。

【0020】

増粘剤としては、デキストリン、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸プロピレングリコールエステル、トラガント末、キサンタンガム、カラギーナン、寒天、ペクチン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン等の高分子が挙げられ、これらのいずれか1種又は2種類以上を組み合わせ使用することができる。

【0021】

pH調整剤としては、製剤技術において一般に使用されているものが使用できる。例えば、塩酸、酢酸、リン酸、クエン酸、リンゴ酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、乳酸等の無機酸及び有機酸又はこれらの塩や、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム等のアルカリが挙げられ、これらのいずれか1種又は2種以上を組み合わせ使用することができる。

【0022】

防腐剤としては、安息香酸類、ソルビン酸類、パラオキシ安息香酸エステル類、サリチル酸類が挙げられ、これらのいずれか1種又は2種以上を組み合わせ使用することができる。

【0023】

着色剤としては、カラメル、銅クロロフィリンナトリウム、リン酸リボフラビンナトリウム、インジゴカルミン、ブリリアントブルー、タートラジン、サンセツトイエロー、ニューコクシン、アマランス、エリスロシン等が挙げられ、これらのいずれか1種又は2種以上を組み合わせ使用することができる。

【0024】

着香剤としては、一般に医薬品や食品に用いられているウイキョウ油、オレンジ油、ケイヒ油、トウヒ油、ハッカ油、バニリン、ユーカリ油等が挙げられ、これらを原料として製した天然香料や調合香料を用いることができる。

【0025】

以上示した充填液は、その水分含量(w)が $10 < w \leq 80\%$ 、且つ水分活性値(a)が $0.50 \leq a \leq 0.90$ に調整されるが、好ましくは水分含量が $10 \leq w \leq 75\%$ で、水分活性値が $0.50 \leq a \leq 0.80$ であり、さらに好ましくは、水分含量が $10 < w \leq 70\%$ で、水分活性値が $0.50 \leq a \leq 0.75$ である。

【0026】

充填液の水分含量が80%を超えた場合、又は水分活性値が0.90を超える場合、とカプセル皮膜を溶解させるに十分な水が存在することとなり、好ましくない。



一方、水分含量が10%以下となり、又は水分活性値が0.50を下回る充填液は粘度が著しく上昇し、液性としての流動性を持たなくなってしまうため、製造工程上、充填が困難となり、好ましくない。

【0027】

水分含量 (w) 及び水分活性値 (a) の調整は、特に限定されるものではないが、例えば、1) 水又は温湯に、目的とする水分含量及び水分活性になるまで可溶性固形成分を溶解させる、2) 動植物水性生薬エキスの場合には、動植物を水又は水エタノール混液で抽出した後、ろ液を加温 (25～50℃) 下、減圧にて目的とする水分含量及び水分活性まで濃縮する、等により行えばよい。

【0028】

一方、本発明硬カプセル剤におけるカプセル皮膜は、セルロース誘導体を含む素材からなるものである。

【0029】


セルロース誘導体としては、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルメロース、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、エチルセルロース等が挙げられ、特にヒドロキシプロピルメチルセルロースとメチルセルロースが好適である。斯かるセルロース誘導体は、1種又は2種以上組み合わせて使用することができる。

【0030】

セルロース誘導体の添加量は、カプセル皮膜製造時の皮膜水溶液に対して、15～30重量%である。また充填液と同様、製剤技術において一般的に用いられる添加剤、例えばゲル化剤、ゲル化補助剤、着色剤、可塑剤、乳化剤、分散剤、保存剤等を加えることができる。

【0031】

ゲル化剤としては、カラギーナン、キサンタンガム、ローカストビーンガム、ジェランガム、アラビアガム、グアーガム、タマリンド種子多糖、ペクチン、カードラン、ゼラチン、ファーセララン、寒天などを使用することができるが、特



にカラギーナンが好適に用いることができる。またこれらの物質を1種又は2種以上組み合わせて用いることができる。ゲル化剤の添加量は、カプセル皮膜製造時の皮膜水溶液に対して、0.1～1.0重量%である。

【0032】

ゲル化補助剤としては、カルシウムイオン、カリウムイオン、アンモニウムイオン、ナトリウムイオン、マグネシウムイオンを与える水溶性化合物、例えば塩化カルシウム、塩化カリウム、塩化アンモニウム、酢酸アンモニウム、リン酸カリウム、クエン酸カリウム、塩化ナトリウム、硫酸マグネシウム、有機酸及びその水溶性塩、例えばクエン酸又はクエン酸ナトリウムを使用することができるが、特にカリウムイオン、アンモニウムイオンを与える水溶性化合物が好適に用いることができる。ゲル化補助剤の添加量は、カプセル皮膜製造時の皮膜水溶液に対して、0.01～1.0重量%である。

【0033】

着色剤としては、カプセル皮膜に通常使用される添加剤を適量添加することができるが、例えばカラメル、銅クロロフィリンナトリウム、リン酸リボフラビンナトリウム、インジゴカルミン、ブリリアントブルー、タートラジン、サンセットイエロー、ニューコクシン、アマランス、エリスロシン、酸化チタン、酸化鉄等が挙げられ、これらのいずれか1種又は2種以上を組み合わせて用いることができる。

【0034】

また可塑剤としてクエン酸トリエチル、トリアセチン、グリセリン、D-ソルビトール、ポリエチレングリコール、アセチル化モノグリセライドや界面活性剤を添加することができ、これらのいずれか1種又は2種以上を組み合わせて用いることができる。

【0035】

更に、本発明の硬カプセルは、必要に応じてヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、メタアクリル酸コポリマー類等を含むコー



ティング基剤を1種又は2種以上を組み合わせることでコーティングすることができる。

【0036】

本発明の硬カプセル剤は、上述したように水分含量 (w) を $10 < w \leq 80\%$ に、水分活性値 (a) を $0.50 \leq a \leq 0.90$ に調整した充填液を、従来用いられている油状物質用の液状薬物充填機を用いて、上記のカプセルに充填した後、カプセルの本体とキャップ接合部をセルロース誘導体のエタノール水溶液等でシールし、風乾することにより調製することができる。

【0037】

また、カプセルの包装形態は、一般的に用いられている形態、例えば、ビン充填、アルミ包装、PTP包装等が挙げられる。

【0038】

本発明硬カプセル剤の好ましい態様としては、例えば、充填液の水分含量 (w) が $30 \leq w \leq 50\%$ で且つ水分活性値 (a) が $0.60 \leq a \leq 0.80$ である生薬エキスであり、カプセル被膜がヒドロキシプロピルメチルセルロース、ゲル化剤及びゲル化補助剤を含むものが挙げられ、特にカプセルサイズが2号～00号であり、ビン充填あるいはアルミ包装されたものが好ましい。

【0039】

【実施例】

以下、実施例により本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0040】

実施例 1

水分含量を74～79%、水分活性値0.80～0.84の範囲に調整した人参エキス入り塩化ナトリウム水溶液をヒドロキシプロピルメチルセルロース製0号カプセルに充填した後、カプセルの本体とキャップ接合部をヒドロキシプロピルメチルセルロースのエタノール水溶液でシールし、風乾した。これらのサンプルを各々ガラス瓶に充填し、40℃で1カ月間保存し、カプセル本体からの充填液の流出の有無を観察した結果を表1に示した。その結果、水分含量を78%以



下、水分活性値を 0.83 以下のサンプルについて、液漏れは全く認められなかった。

【0041】

【表1】

水分含量 (%)	74	78	79
水分活性値	0.80	0.83	0.84
40℃、1ヶ月	○	○	×

○：液漏れなし、×：液漏れあり。

【0042】

実施例 2

水分含量を 67～71%、水分活性値を 0.75～0.80 の範囲に調整した人参エキス入り塩化カルシウム水溶液をヒドロキシプロピルメチルセルロース製 0 号カプセルに充填した後、実施例 1 と同様にシールし、風乾した。これらのサンプルを各々ガラス瓶に充填し、40℃で 1 カ月間保存し、カプセル本体からの充填液の流出の有無を観察した結果を表 2 に示した。水分含量を 70%以下、水分活性値 0.78 以下のサンプルについて、液漏れは全く認められなかった。

【0043】

【表 2】

水分含量 (%)	67	70	71
水分活性値	0.75	0.78	0.80
40℃、1ヶ月	○	○	×

○：液漏れなし、×：液漏れあり。

【0044】

実施例 3

水分含量を 66～71%、水分活性値を 0.53～0.62 の範囲に調整した人参エキス入り塩化マグネシウム水溶液をヒドロキシプロピルメチルセルロース製 0 号カプセルに充填した後、実施例 1 と同様にシールし、風乾した。これらのサンプルを各々ガラス瓶に充填し、40℃で 1 カ月間保存し、カプセル本体からの充填液の流出の有無を観察した結果を表 3 に示した。水分含量を 70%以下、



水分活性値 0.60 以下のサンプルについて、液漏れは全く認められなかった。

【0045】

【表 3】

水分含量 (%)	66	70	71
水分活性値	0.53	0.60	0.62
40℃、1ヶ月	○	○	×

○：液漏れなし、×：液漏れあり。

【0046】

比較例 1

水分含量を 40～50%、水分活性を 0.85～0.88 の範囲に調整した人参エキス入り果糖ブドウ糖水溶液をヒドロキシプロピルメチルセルロース製 0 号カプセルに充填した後、実施例 1 と同様にシールし、風乾した。これらのサンプルを各々ガラス瓶に充填し、40℃で 1 カ月間保存し、カプセル本体からの充填液の流出の有無を観察した結果を表 4 に示した。いずれのサンプルにおいても、保存 1 週間目から液漏れを認めた。

【0047】

【表 4】

水分含量 (%)	40	50
水分活性値	0.85	0.88
40℃、1ヶ月	×	×

○：液漏れなし、×：液漏れあり。

【0048】

【発明の効果】

本発明によれば、高水分含量の有効成分内容液を硬カプセルに充填でき、薬物等の性状や安定性、更には服用感又は食感を損なうことのない硬カプセル剤を提供することができる。また、本発明の硬カプセル剤は、充填内容物が液剤のため、カプセルに充填しやすく、充填量の調整が容易であり、効率的に製造することができる。



【書類名】 要約書

【要約】

【解決手段】 本発明は、有効成分と無機塩化物とを含む溶液を充填してなる硬カプセル剤であって、カプセル皮膜がセルロース誘導体を含む素材であり、充填液の水分含量（ w ）が $10 < w \leq 80\%$ で且つ水分活性値（ a ）が $0.50 \leq a \leq 0.90$ である硬カプセル剤に関する。

【効果】 本発明によれば、高水分含量の有効成分内溶液を液体の状態のままカプセル化でき、薬物等の性状や安定性、更には服用感又は食感を損なうことのない硬カプセル剤を提供することができる。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 3 - 1 8 4 8 6 6
受付番号	5 0 3 0 1 0 7 8 0 2 2
書類名	特許願
担当官	第三担当上席 0 0 9 2
作成日	平成 1 5 年 6 月 3 0 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】 平成15年 6月27日



特願 2003-184866

ページ: 1/E

出願人履歴情報

識別番号

[000250100]

1. 変更年月日

1994年10月11日

[変更理由]

住所変更

住所

大阪府大阪市淀川区宮原4丁目5番36号

氏名

湧永製薬株式会社